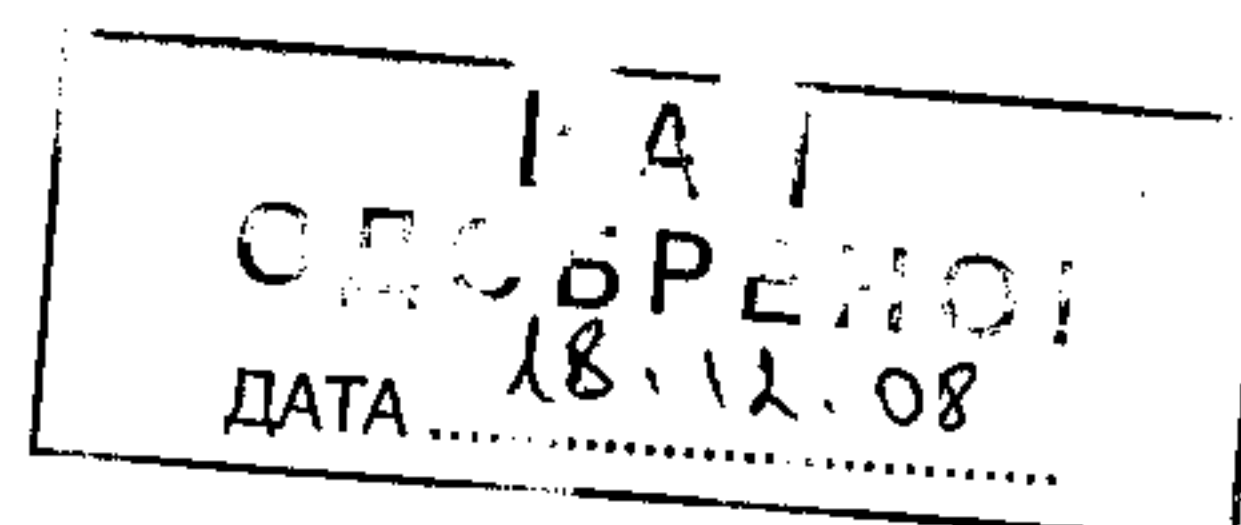


1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тирозол 5 mg филмирани таблетки.
Тирозол 10 mg филмирани таблетки
Тирозол 20 mg филмирани таблетки



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Тирозол 5 mg филмирани таблетки: всяка таблетка съдържа 5 mg тиамазол.
Тирозол 10 mg филмирани таблетки: всяка таблетка съдържа 10 mg тиамазол.
Тирозол 20 mg филмирани таблетки: всяка таблетка съдържа 20 mg тиамазол.

Помощни вещества: Съдържа 200 mg лактоза (Тирозол 5 mg), виж т. 4.4.
Съдържа 195 mg лактоза (Тирозол 10mg), виж т. 4.4
Съдържа 185 mg лактоза (Тирозол 20 mg), виж т.4.4

За пълния списък на помощните вещества, виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Тирозол 5 mg: жълти, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от двете страни.
Тирозол 10 mg: сиво-оранжеви, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от двете страни.
Тирозол 20 mg: кафяви, кръгли, двойно изпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от двете страни.

Таблетката може да се раздели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение на хипертиреозидизъм, включващо:

- Консервативно лечение на хипертиреозидизъм, особено при малка или липсваща гуша,
- Подготовка за хирургична интервенция при всички форми на хипертиреозидизъм,
- Подготовка за лечение с радиоактивен йод, особено при пациенти с тежък хипертиреозидизъм,
- Преходно лечение след терапия с радиоактивен йод,
- Профилактично лечение при пациенти със субклиничен хипертиреозидизъм, автономни аденоми или анамнеза за хипертиреозидизъм, при които излагането на йод е належащо (например изследване със съдържащо йод контрастно вещество).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Тиамазол е активен метаболит на карбимазол, но 1 mg тиамазол не е еквивалентен на 1 mg карбимазол. Това трябва да се има предвид, когато се започва лечение с тиамазол или в случай на промяна на терапията от карбимазол на тиамазол. Необходимо е да се спазват следните препоръки.

Общи препоръки при дозировката

- Дозировка при възрастни

В зависимост от тежестта на заболяването и йодните резерви, лечението обикновено се започва с дневна доза тиамазол между 10 и 40 mg. В много случаи, инхибирането на продукцията на



тиреоидния хормон обикновено може да бъде постигнато с начални дози от 20 до 30 mg тиамазол дневно. При по-леки случаи може да не се налага пълна блокираща доза, ето защо може да се обсъди приложение на по-малка първоначална доза. При тежки случаи на хипертиреозидизъм може да се наложи начален прием на 40 mg тиамазол.

Дозата се адаптира индивидуално в зависимост от метаболитното състояние на пациента, отразено в тироидния хормонален статус.

За поддържаща терапия се препоръчва една от следните схеми на лечение:

- а) Дневна поддържаща доза от 5 до 20 mg тиамазол в комбинация с левотироксин с цел да се избегне хипертиреозидизъм.
- б) Монотерапия с дневни дози от 2.5 до 10 mg тиамазол.

Предизвиканият от йод хипертиреозидизъм може да изисква по-високи дози.

• *Дозировка при деца*

Средната начална доза при деца е 0.5 mg тиамазол на kg телесно тегло на ден. След нормализиране на тироидната функция, дозата се намалява постепенно до по-ниска поддържаща доза, която зависи от метаболитното състояние на пациента.

За предотвратяване на хипертиреозидизъм може да се наложи допълнително лечение с левотироксин.

Консервативно лечение на хипертиреозидизъм

Целта на терапията е постигане на еутиреоидно метаболитно състояние и дълготрайна ремисия след краткотрайно лечение. В зависимост от подбора на лекуваните пациенти, едногодишна ремисия може да бъде постигната в най-добрия случай при 50 % от пациентите. Докладваната честота на ремисиите се различава значително, без причините на които се дължи това да са напълно изяснени. Видът хипертиреозидизъм (имуногенен или неимуногенен), продължителността на лечението, дозата на тиамазола, а също така диетичното или ятрогенното снабдяване с йод, вероятно са фактори, оказващи влияние.

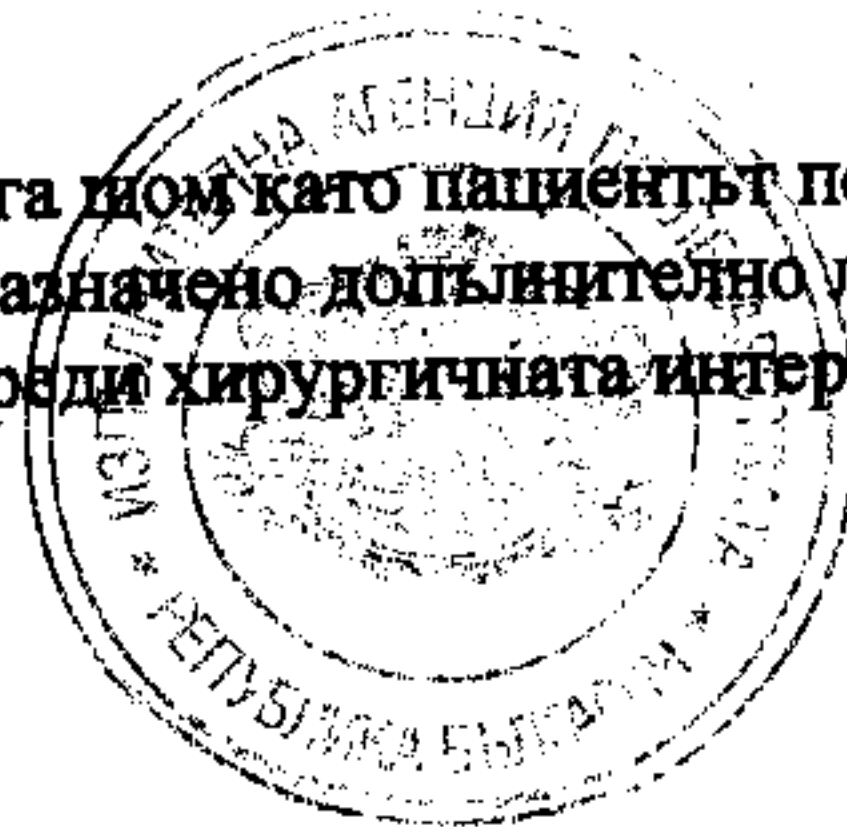
При консервативното лечение на хипертиреозидизъм, терапията обикновено продължава за период от 6 месеца до 2 години (средно 1 година). Статистически вероятността за ремисия се увеличава с продължителността на терапията. В случаите, когато не може да се постигне ремисия на заболяването и определени терапевтични мерки не са приложими или са отхвърлени, тиамазол може да бъде използван за дългосрочна антитиреоидна терапия в колкото е възможно по-ниска доза, без прибавяне или заедно с малко количество левотироксин.

Пациенти с големи гуши и стеснение на трахеята трябва, ако това въобще е възможно, да се подлагат само на краткосрочна терапия с тиамазол, тъй като дългосрочното приложение може да доведе до увеличаване на гущата. Може да се наложи терапията да бъде наблюдавана изключително стриктно (ниво на тироид-стимулиращия хормон, лумен на трахеята). За предпочитане е лечението да бъде комбинирано с допълнително приложение на левотироксин.

Предоперативно лечение

Временно предварително лечение (за 3 или 4 седмици или за по-дълго, според конкретния случай) може да се приложи за постигане на еутиреоидно метаболитно състояние, за намаляване на оперативните рискове.

Хирургичната интервенция трябва да бъде извършена веднага щом като пациентът постигне еутиреоидно състояние. В противен случай трябва да бъде назначено допълнително лечение с левотироксин. Лечението може да бъде прекратено в деня преди хирургичната интервенция.



Предизвиканите от тиамазола увеличена крехкост и риск от кървене на тиреоидната тъкан могат да бъдат компенсирани от допълнително предоперативно приложение на високи дози йод в последните десет дни преди операцията (терапия на Плъмър с йод).

Лечение преди терапия с радиоактивен йод

Постигането на еутиреоидно метаболитно състояние преди начало на терапия с радиоактивен йод е важно особено при тежки случаи на хипертиреозидизъм, тъй като посттерапевтични тиреотоксични кризи са наблюдавани в индивидуални случаи след такава терапия и без предварително лечение.

Забележка: Производните на тионамида могат да намалят радиоактивната чувствителност на тиреоидната тъкан. При планирана терапия на автономни аденоми с радиоактивен йод, активирането на паранодуларната тъкан трябва да бъде предотвратено посредством предварително лечение.

Преходна антитиреоидна терапия след лечение с радиоактивен йод

Продължителността и дозировката на лечението трябва да бъдат установени индивидуално, в зависимост от тежестта на клиничната картина и очаквания период от време, докато терапията с радиоактивен йод започне да бъде ефективна (*приблизително 4 до 6 месеца*).

Профилактично лечение на пациенти, с риск от развитие на хипертиреозидизъм в резултат от приложение на съдържащи йод вещества за диагностични цели

Обикновено, дневни дози от 10 до 20 mg тиамазол и/или 1 g перхлорат се прилагат в продължение на приблизително 10 дни (например при екскретирано през бъбреците контрастно вещество). Продължителността на лечението зависи от периода време, през който съдържащото йод вещество се задържа в тялото.

Специфични популации

При пациенти с чернодробни увреждания, плазменият клирънс на тиамазол е намален. Ето защо дозата трябва да бъде поддържана възможно най-ниска и пациентите редовно да се наблюдават.

Тъй като липсват данни за фармакокинетиката на Тиамазол при пациенти с бъбречни увреждания, се препоръчва внимателно индивидуално адаптиране на дозата под непрекъснат лекарски контрол. Дозата трябва да се поддържа възможно най-ниска.

Въпреки, че не се очаква акумулиране при по-възрастни пациенти, се препоръчва внимателно индивидуално адаптиране на дозата при непрекъснато наблюдение.

Приложение

Таблетките се поглъщат цели с достатъчно количество течност.

По време на високодозовата първоначална терапия на хипертиреозидизъм, посочените по-горе дневни дози могат да бъдат разделени и приемани на равни интервали през деня.

Поддържащата доза може да бъде взета наведнъж, сутрин по време или след закуска.

4.3. Противопоказания

Тирозол не трябва да бъде прилаган при пациенти с:



- Свръхчувствителност към тиамазол, към други производни на тионамид или към някои от помощните вещества (виж т. 6.1),
- Умерени до тежки нарушения в кръвната картина (гранулоцитопения),
- Съществуваща холестаза, която не е в резултат на хипертиреозидизъм,
- Предишно увреждане на костния мозък след лечение с тиамазол или карбимазол.

Комбинирана терапия с тиамазол и тиреоидни хормони е противопоказана при бременност (виж т. 4.6).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тирозол не трябва да бъде прилаган при пациенти с:

- Анамнеза за леки реакции на свръхчувствителност (алергични обриви, пруритус).

Тиамазол трябва да бъде прилаган само за краткосрочно лечение и под строг контрол при пациенти с:

- Големи гуши със стеснение на трахеята, поради риска от увеличение на гушата.

Съобщава се за поява на агранулоцитоза при около 0.3 до 0.6% от случаите и вниманието на пациентите трябва да бъде насочено към симптомите ѝ (стоматит, фарингит, температура) преди началото на терапията. Агранулоцитоза обикновено се появява през първите седмици на лечението, но може да продължи и няколко месеца след началото на терапията, както и при възстановяването ѝ. Препоръчва се редовно наблюдение на кръвната картина преди и след започване на терапията, по-специално в случаите на съществуваща умерена форма на гранулоцитопения.

В случай, че някой от тези симптоми са налице, особено по време на първите седмици от лечението, пациентите трябва да се посъветват незабавно да се свържат със своя лекар за провеждане на кръвни изследвания. Ако се потвърди поява на агранулоцитоза, е необходимо прекратяване приема на лекарствения продукт.

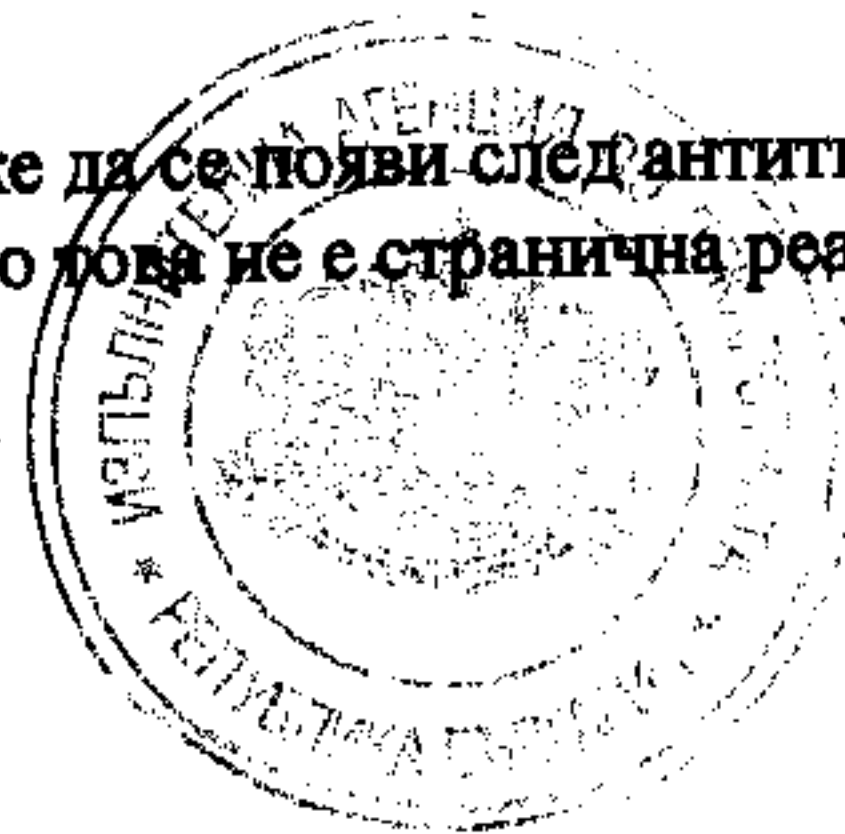
Други миелотоксични нежелани лекарствени реакции се появяват рядко при препоръчаните дози. За тях се съобщава често във връзка с много високи дози тиамазол (около 120 mg на ден). Тези дози трябва да се прилагат при специални показания (тежки форми на заболяване, тиреотоксична криза). Появата на токсичност на костния мозък по време на лечение с тиамазол изисква прекъсване приема на лекарствения продукт, и ако е необходимо преминаване към антитиреоиден лекарствен продукт от друга група.

Прекомерно високите дози могат да доведат до субклиничен или клиничен хипотиреоидизъм и увеличение на гушата, поради повишаване на тиреоид-стимулиращия хормон. Следователно дозата на тиамазола трябва да бъде намалена веднага след като бъде постигнато еутиреоидно метаболитно състояние, и ако е необходимо трябва допълнително да бъде приложен левотироксин. Не е подходящо приемът на тиамазол да бъде изцяло прекратен и да се продължи само с левотироксин.

Увеличението на гушата при лечение с тиамазол, въпреки подтиснатия тиреоид-стимулиращ хормон, е в резултат на основното заболяване и не може да бъде предотвратено с допълнително лечение с левотироксин.

Достигането на нормални нива на тиреоид-стимулиращия хормон е задължително за минимизиране на риска от поява или влошаване на ендокринна орбитопатия. Все пак, това състояние е често независимо от развитието на тиреоидното заболяване. Такова усложнение не е причина за промяна на съответния лечебен режим и не трябва да бъде определяно като нежелана реакция на правилно проведената терапия.

В нисък процент от случаите късен хипотиреоидизъм може да се появи след антитиреоидна терапия, без допълнителни оперативни действия. Вероятно това не е странична реакция към



лекарствения продукт, но трябва да бъде определен като възпалителен и деструктивен процес в паренхимата на тиреоидната жлеза, дължащи се на основното заболяване.

Намалението на патологично увеличената консумация на енергия при хипертиреозидизма може да доведе до (като цяло желано) увеличение на телесното тегло по време на лечение с тиамазол. Пациентите трябва да бъдат информирани, че подобрието на клиничната картина е показател за нормализиране на тяхната енергийна консумация.

Тирозол съдържа лактоза, следователно използването му не се препоръчва при пациенти с редки наследствени нарушения, като галактозна непоносимост, недостиг на Lapp лактаза или глюкозно-галактозна малабсорбция.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Недостигът на йод повишава отговора на тиреоидната жлеза към тиамазол, докато излишъкът на йод намалява отговора. Не са известни по-нататъшни преки взаимодействия с други лекарствени продукти. Все пак трябва да се има предвид факта, че метаболизмът и елиминирането на други лекарствени продукти може да бъде ускорено при хипертиреозидизъм. Те се нормализират във връзка с постепенното възстановяване на функцията на тиреоидната жлеза. Където е необходимо, дозата трябва да бъде коригирана.

Освен това има доказателства, че коригирането на хипертиреозидизма може да нормализира повишената активност на антикоагулантите при хипертиреозидни пациенти.

4.6. Бременност и кърмене

Като цяло бременността оказва положително влияние върху хипертиреозидизма. Въпреки това, хипертиреозидизмът често изисква лечение, особено в първите месеци на бременността. Нелекуваният по време на бременност хипертиреозидизъм, може да доведе до сериозни усложнения, като преждевременно раждане и малформации. Обаче хипотиреоидизъм, причинен от лечение с неподходящи дози тиамазол, се свързва също така с тенденция за аборт.

Тиамазол преминава през плацентарната бариера и вече в кръвообращението на плода, достига концентрации като тези, които се установяват в майчиния серум. При неподходяща доза това може да доведе до образуване на гуша и хипотиреоидизъм на плода, а също така и до намалено тегло при раждане.

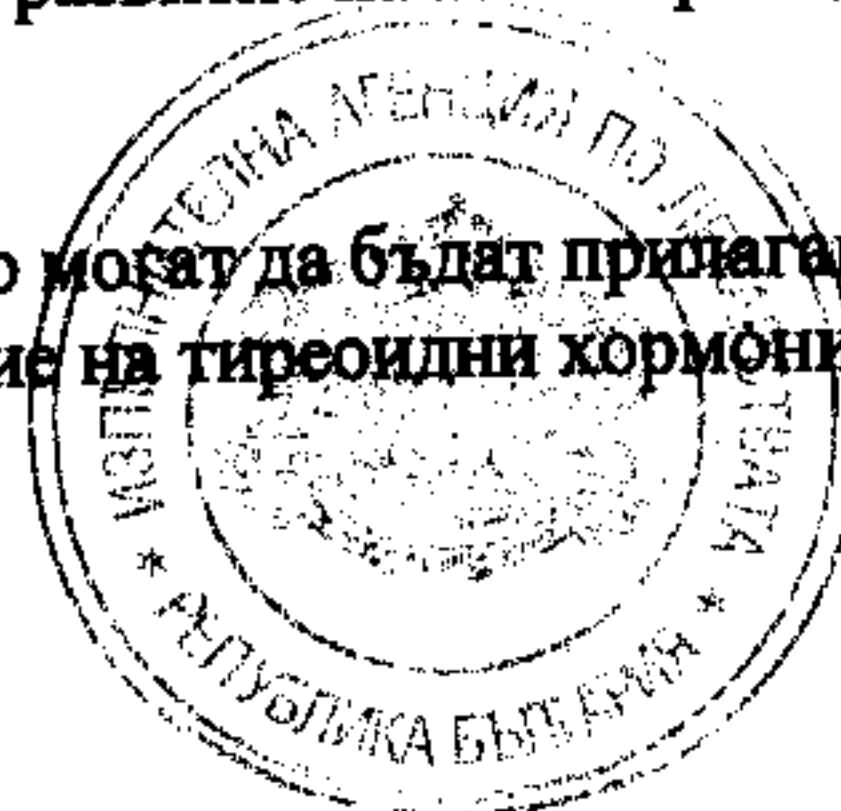
Има неколкостепенни съобщения за частична аплазия на кожата на главата на новородени на жени, лекувани с тиамазол. Този дефект нараства спонтанно в рамките на няколко седмици.

В допълнение, определен модел на различни малформации се свързва с лечение с тиамазол във високи дози през първите седмици на бременността, например атрезия на хоаните, атрезия на хранопровода, хипопластични зърна, забавено психично, а също така и моторно развитие. От друга страна, няколко клинични проучвания върху пренаталното излагане на тиамазол не разкриват нито никакви нарушения в морфологичното развитие, нито засягане на тиреоидната жлеза или на физическото и интелектуалното развитие на децата.

Тъй като ембриотоксичните ефекти не могат да бъдат напълно изключени, Тирозол трябва да бъде прилаган по време на бременност, само след стриктна преценка на риска и само в най-ниската ефективна доза, без допълнително приложение на тиреоидни хормони.

Тиамазол преминава в майчиното мляко, където може да достигне концентрации, отговарящи на нивата в майчиния серум, ето защо съществува риск от развитие на хипотиреоидизъм при кърмачетата.

Кърменето е възможно по време на лечение с тиамазол, но могат да бъдат прилагани само ниски дози до 10 mg дневно, без допълнително приложение на тиреоидни хормони.



Функцията на тиреоидната жлеза на новороденото трябва да бъде редовно следена.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Тиамазол не оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Оценката на нежеланите лекарствени реакции се базира на следните определения за честота:

много чести	$\geq 1/0$
чести	$\geq 1/100, < 1/10$
нечести	$\geq 1/1000, < 1/100$
редки	$\geq 1/10000, < 1/1000$
много редки	$< 1/10000,$

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести

Агранулоцитоза се появява при около 0.3 до 0.6 % от случаите. Възможно е тя да се прояви седмици или месеци след началото на лечението и изисква прекъсване приложението на лекарствения продукт. В повечето случаи тези състояния преминават спонтанно.

Много редки

Тромбоцитопения. Панцитопения. Генерализирана лимфаденопатия.

Ендокринни нарушения

Много редки

Инсулинов аутоимунен синдром (с ясно изразено намаляване на нивата на кръвната захар).

Нарушения на нервната система

Редки

Нарушения във вкуса (дисгезия, агезия) се появяват рядко. Те могат да намалют след прекъсване на лечението. Възвръщането към нормално състояние обаче може да отнеме няколко седмици.

Много редки

Неврит. Полиневропатия.

Стомашно-чревни нарушения

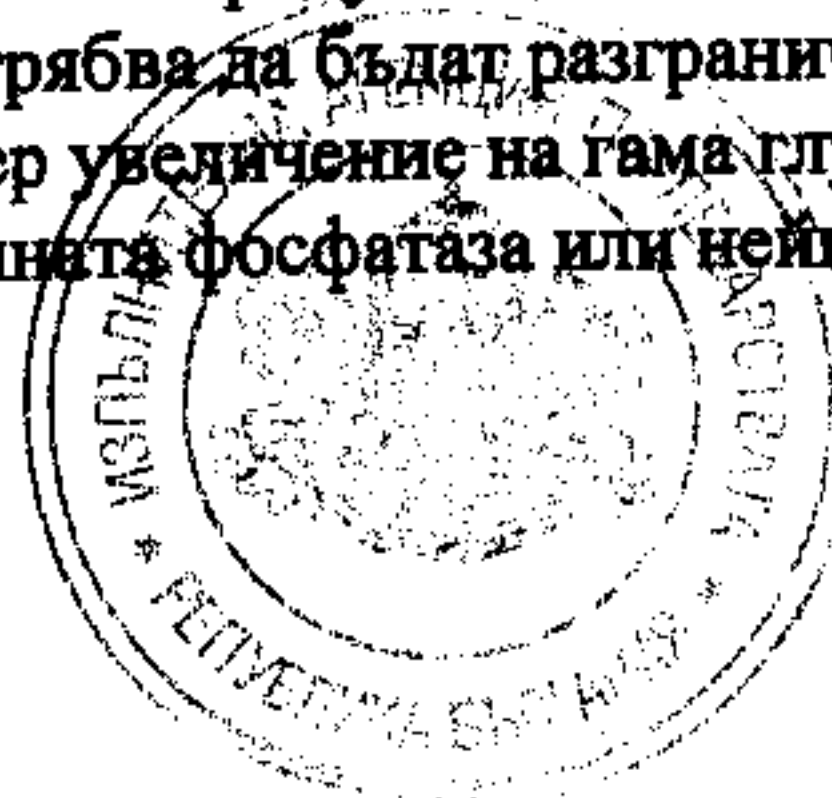
Много редки

Остро подуване на слюнчените жлези.

Чернодробно-жлъчни нарушения

Много редки

Описани са отделни случаи на холестатична жълтеница или токсичен хепатит. Като цяло симптомите намаляват след прекъсване приема на лекарствения продукт. Клинично незабележими признаци на холестаза по време на лечение трябва да бъдат разграничени от нарушения, причинени от хипертиреозидизъм, като например увеличение на гама-глутамил трансферазата (Gamma Glutamyl Transferase – GGT) и алкалната фосфатаза или нейния костно специфичен изоензим.



Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести

Алергични кожни реакции от различна степен (пруритус, обрив, уртикария). Обикновено те имат лек ход и често намаляват по време на продължителна терапия.

Много редки

Тежки форми на алергични кожни реакции, включително генерализиран дерматит. Алопеция. Предизвикан от медикаменти лупус еритематодес.

Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан

Чести

Артралгия може да се развие постепенно и да се появи дори след неколкмесечна терапия.

Общи нарушения и състояния на мястото на приложение

Редки

Лекарствена треска.

4.9. Предозиране

Предозирането води до хипотиреоидизъм със съответните симптоми на забавен метаболизъм и посредством ефекта на обратната връзка, до активиране на аденохипофизата с последващ растеж на гуша. Това може да бъде избегнато чрез намаляване на дозата веднага след постигане на еутиреоидно метаболитно състояние, и ако е необходимо чрез допълнително приложение на левотироксин (виж т. 4.2).

Отрицателните последици от случайно поглъщане на високи дози тиамазол не са известни.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

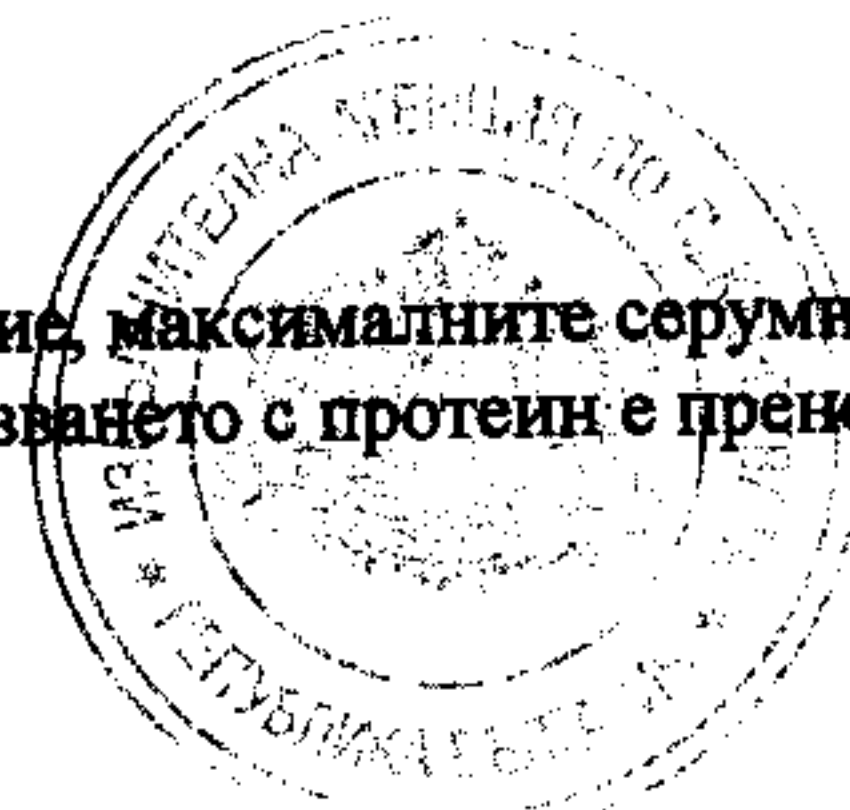
Фармакотерапевтична група: Анти-тиреоиден препарат, съдържащо сяра производно на имидазола.

АТС код: H03BB02.

В зависимост от дозата, тиамазолът инхибира включването на йод в тирозина и оттам неосинтезата на тиреоидни хормони. Това свойство позволява симптоматично лечение на хипертиреоидизъм, независимо от причината за появата му. Дали тиамазола оказва освен това влияние върху "естественния ход", на имунологично предизвиканият хипертиреоидизъм (болест на Грейвс, Graves' disease), т.е. дали той подтиска основния имунопатологичен процес, понастоящем не може да се реши със сигурност. Освобождаването на синтезирани преди тиреоидни хормони от щитовидната жлеза не се засяга. Това обяснява защо продължителността на латентния период до нормализиране на серумните концентрации на тироксин и трийодтиронин, а оттам и до клиничното подобрене, се различава при отделните случаи. Хипертиреоидизмът, дължащ се на освобождаване на хормони след унищожаване на щитовидни клетки, например след лечение с радиоактивен йод или при тиреоидит, също не се засяга.

5.2. Фармакокинетични свойства

Тиамазолът се абсорбира бързо и изцяло. След приложение, максималните серумни концентрации се достигат в рамките на 0.4 до 1.2 ч. Свързването с протеин е пренебрежимо



ниско. Тиамазолът акумулира в щитовидната жлеза, където се метаболизира бавно. Въпреки вариращите серумни нива, акумулирането на тиамазол в щитовидната жлеза все пак води до една постоянна концентрация. В резултат, една единична доза има продължителност на действие от почти 24 ч. Според известните в момента данни, кинетиката на тиамазола е независима от функцията на щитовидната жлеза. Елиминационният полуживот е около 3 до 6 часа и се удължава при чернодробна недостатъчност. Тиамазолът се елиминира през бъбреците и жлъчката. Екскретирането чрез изпражненията е слабо, което предполага чревно-чернодробна циркулация. 70 % от веществото се екскретира през бъбреците в рамките на 24 часа. Само малко количество се екскретира в непроменен вид. Понастоящем няма натрупан опит по отношение фармакологичната активност на метаболитите. Съществуват ограничени данни за фармакокинетиката при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане (виж т.4.2) Няма данни и за многократно приложение (виж т.4.2).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните изследвания на безопасността са ограничени.

Данните за токсичността на единичната доза показват, че острият токсичен потенциал на тиамазола е нисък.

В проучвания с многократни дози се наблюдава подтискане на костния мозък при нива на дозата значително по-високи от нивата на терапевтичната доза.

Проучвания на генотоксичността не показват доказателства за мутагенни и кластогенни ефекти.

В едно двугодишно проучване на хроничната токсичност при плъхове не се наблюдават никакви открития от практическо значение, освен фармакологично медираните ефекти върху щитовидната жлеза. В едно хронично двугодишно проучване при мишки се наблюдават по-голям брой случаи на хепатоми, които не достигат ниво на статистическа значимост при приложение на тиамазола в концентрация от 500 mg/l в питейната вода. Клиничното приложение на това последно откритие е под въпрос и тиамазолът не е класифициран като канцерогенен от Международната агенция за изследване на рака (International Agency for Research of Cancer – IARC) или по критериите на Националната токсикологична програма (National Toxicology Program – NTP).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Силициев диоксид колоиден, безводен

Магнезиев стеарат

Хипромелоза

Талк

Целулоза на прах

Царевично нишесте

Лактоза монохидрат

Натриев нишестен гликолат

Покритие на таблетката

Диметикон 100

Макрогол 400

Хипромелоза

Титаниев диоксид (E 171)

Железен оксид (E 172)



6.2. Несъвместимости

Не са приложими.

6.3. Срок на годност

4 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °С.

6.5. Данни за опаковката

Блистер, състоящ се от поливинил хлориден филм и алуминиево фолио за покритие.

Брой таблетки в опаковка

Тирозол 5 mg: 20, 30, 50, 100 филмирани таблетки
Тирозол 10 mg: 20, 30, 50, 100 филмирани таблетки
Тирозол 20 mg: 20, 30, 50, филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck KGaA
Frankfurter Strasse 250
64289 Darmstadt, Германия
Тел.: +49 6151 72 0
Факс: +49 6151 72 2000

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

200108877

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

29.08.2001
12.12.2006

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

21.05.2008 г.

